

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 112

Travail du Service Hospitalier de Dermato-Syphiligraphie
de l'Antiquaille (Professeur J. Gaté)

Du rôle de la sensibilisation
dans certains ictères
de la
chimiothérapie antisypilitique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 10 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean MASSON

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 12 Septembre 1908, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1932

**DU ROLE DE LA SENSIBILISATION
DANS CERTAINS ICTÈRES
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTISYPHILITIQUE**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 112

Travail du Service Hospitalier de Dermato-Syphiligraphie
de l'Antiquaille (Professeur J. Gaté)

Du rôle de la sensibilisation
dans certains ictères
de la
chimiothérapie antisypilitique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean MASSON

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 12 Septembre 1908, à LYON (Rhône)



LYON

JOSEPH Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1932

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	X. BONNET, agrégé.
Clinique des maladies des enfants	chargé de cours
Clinique des maladies des femmes	NICOIAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	MOURIQUAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	VILLARD
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	COURMONT
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	FLORENCE
Anatomie	MOREL
Histologie	MANCEAU
Physiologie	GUIART
Pathologie externe	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales	DOYON
Anatomie pathologique	LERICHE
Chirurgie opératoire	FROMENT
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	CADE
Médecine légale	FAVRE
Hygiène	PATEL
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienné MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ROCHAIX
	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	MORENAS
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	REBATTU Ch.
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, président ; CHALIER J., assesseur ;

GATE et BERNHEIM



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de Clinique dermato-vénéréologique
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'insigne honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'hommage de notre très respec-
tueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GATE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous confier le
sujet de ce travail et nous guider de
ses conseils éclairés.

En témoignage de notre recon-
naissance respectueuse.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. THIERS

Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté

C'est lui qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, pour laquelle il nous a prodigué ses bienveillants conseils.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. CUILLERET

Assistant du Service de M. le Professeur Gaté

Qui nous a guidé si obligeamment dans l'élaboration de ce travail.

En témoignage de vive gratitude.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A NOS MAITRES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DU ROLE DE LA SENSIBILISATION
DANS CERTAINS ICTÈRES
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTISYPHILITIQUE

CHAPITRE PREMIER

Historique

Ce ne fut qu'avec l'emploi des arsenicaux dans le traitement de la syphilis que l'on commença à se heurter à une complication spéciale : l'ictère précoce ou tardif, c'est-à-dire apparu au cours ou à la suite du traitement.

A peine Ehrlich, en effet, avait-il introduit dans la thérapeutique le Salvarsan, que déjà on commençait à signaler l'apparition d'ictères. Mais, à cette époque, tout le monde admettait sans discussion qu'elle s'expliquait par l'action toxique du médicament lui-même : Rille (1910), Waelsch (1910), et en France : Balzer. Dès cette période (1910-1911), Balzer et Burnier firent la distinction entre les ictères précoces et les ictères tardifs. Très rapidement, on rapporta les premiers cas d'ictères graves suivis d'autopsies, avec Ehrlich (1911), et Hirsch (1911). Simultanément, certains auteurs avec Umber, avec Legendre, rapportèrent des observations d'ictères syphilitiques guéris par le Salvarsan.

Alors que la grande majorité des auteurs admettait, sans critique, une origine toxique, Milian apporta en 1913 une conception nouvelle. A cette époque, il pensait que l'ictère dit du Salvarsan n'est pas un ictère toxique mais un ictère syphilitique : une réaction d'Herxheimer, quand il est précoce ; une hépato-récidive, quand il est tardif. Seuls sont toxiques les ictères qui s'accompagnent de manifestations liées indiscutablement à une intoxication, et Milian faisait alors entrer dans ce groupe les réactions cutanées (érythrodermie, purpura). Les idées de Milian furent à peine discutées à ce moment, et la plupart des auteurs continuaient à admettre une pathogénie toxique ; — et ceci d'autant plus que Lube, en 1914, apportait une observation d'ictère salvarsanique chez un sujet non spécifique.

En 1918, et surtout en 1919, les discussions reprirent avec une vivacité toute particulière. Très rapidement, il faut bien l'avouer, on aboutit à une véritable impasse : telle observation devenait, suivant l'auteur qui la publiait, comme une preuve évidente, soit d'une pathogénie toxique, soit d'une pathogénie syphilitique. D'une façon générale cependant, c'était l'idée d'intoxication qui réunissait le maximum de suffrages, encore que, dans une thèse remarquable, quoique rarement citée, Masson (*Thèse*, Strasbourg, 1925) essayait d'apporter une confirmation aux idées de Milian.

En 1928, à l'occasion d'une publication de Pinard, Lafourcade et Versini, la question fut de nouveau à l'ordre du jour ; il convient de lire les communications de Milian, de Ravaut, de Lortat-Jacob et Sézary. Si ces différents auteurs n'arrivent pas à se convaincre

mutuellement, ils insistent cependant tous sur la difficulté d'un diagnostic étiologique précis, sauf dans de rares cas où il s'impose. C'est alors que naît une nouvelle théorie : Sézary, dans la thèse de Parnet, soutient que la plupart des ictères arséno-benzoliques sont des ictères infectieux banaux, réveillés par l'action biotrope des arsenicaux.

Dans la suite, on ne retrouve plus de discussion d'ensemble sur la pathogénie des ictères arsenicaux, mais des observations signalent la possibilité d'un ictère déclenché par ce nouveau venu de la thérapeutique antisyphilitique : le bismuth. La plupart des cas sont résumés dans la thèse de Devriendt (*Thèse*, Lille, 1932), inspirée par Langeron. Qu'ils nous suffise de signaler qu'on a repris pour les ictères bismuthiques les pathogénies invoquées pour les ictères des arsénos, tout en faisant remarquer cependant l'absence habituelle de toxicité du bismuth pour le foie. C'est en 1931, que pour la première fois, notre Maître M. le Professeur Gaté montra avec Thiers et Cuilleret, que certains ictères, apparus au cours ou à la suite d'un traitement antisyphilitique, pouvaient trouver leur explication dans des phénomènes de sensibilisation.

CHAPITRE II

Les pathogénies classiques des ictères thérapeutiques

Nous n'insisterons pas, dans cette étude, sur les *caractères cliniques* des ictères thérapeutiques. Ils peuvent apparaître, ou bien au cours du traitement : soit à son début soit à sa fin, ou bien à la suite du traitement : soit dans les semaines, soit dans les mois qui suivent. D'autre part, ces ictères thérapeutiques se présentent ordinairement sous l'aspect d'un ictère bénin, exceptionnellement sous celui d'un ictère grave, mais quelle que soit leur évolution, les ictères thérapeutiques ne présentent pas en eux-mêmes de symptômes particuliers; seuls les anamnestiques permettront par exemple de différencier un ictère bénin arséno-benzolique d'un ictère bénin catarrhal ou infectieux. Cette banalité séméiologique est un caractère qu'il faut bien avoir présent à l'esprit, parce qu'il explique la vanité des discussions pathogéniques que l'ictère thérapeutique a suscitées. *C'est parce que ces ictères ne présentent habituellement que des symptômes banaux que l'on a discuté sans fin pour en préciser la nature exacte.*

On a invoqué des *pathogénies diverses* pour expliquer les ictères thérapeutiques, dont un contexte clinique précis ne venait pas éclairer, sans discussion, la nature. Nous allons les exposer successivement, et il nous sera malheureusement que trop facile de montrer que, très rapidement, les discussions deviennent si subtiles qu'elles sortent du cadre de la clinique pour entrer dans celui de la métaphysique.

Nous rappellerons tout d'abord que l'introduction d'un médicament dans l'organisme peut, quelle que soit la voie utilisée, provoquer des réactions, dont la pathogénie relève de causes essentiellement variables. On invoque ainsi classiquement :

1° DES RÉACTIONS FOCALES, c'est-à-dire l'aggravation passagère des lésions contre lesquelles est dirigée la thérapeutique en cause : les exemples ne manquent pas, et nous ne ferons que citer les nombreuses manifestations qui entrent dans le cadre des réactions d'Herxheimer déclenchées, chez un syphilitique, par la médication spécifique.

2° DES RÉACTIONS BIOTROPIQUES. On admet qu'il s'agit d'une réaction biotropique, lorsque l'introduction d'un médicament dans l'organisme exalte la vitalité et la virulence d'un germe infectieux, qu'il s'agisse de celui contre lequel est dirigée la thérapeutique en cause (pour Milian, la réaction focale entre dans le cadre du biotropisme), ou bien d'un germe banal.

3° DES RÉACTIONS D'INTOXICATION, se traduisant par l'apparition d'accidents bénins ou graves, après l'administration de doses médicamenteuses nettement

supérieures à celles que tolère normalement un organisme sain.

4° DES RÉACTIONS DE SENSIBILISATION. On admet qu'on a affaire à une réaction de sensibilisation, lorsqu'on voit survenir des accidents sévères ou légers après l'administration de doses très nettement inférieures à celles que supporte ordinairement un organisme sain.

5° Enfin DES RÉACTIONS DE CHOC très voisines des précédentes; elles sont constituées par des manifestations brutales, à caractère dramatique, dans la symptomatologie desquelles dominent les phénomènes cardiovasculaires, avec évolution rapide, soit vers la mort, soit vers la guérison.

Nous allons voir que les théories de l'ictère thérapeutique n'ont jamais envisagé la possibilité de réactions de choc ou de sensibilisation, et se sont contentées d'invoquer soit des réactions focales, soit des réactions biotropiques, soit des réactions d'intoxication.

I. — Théorie toxique

Elle fut la première en date et, au début du moins, elle a régné sans conteste. Le mérite de Milian est justement d'avoir obligé, en présence d'un ictère thérapeutique, à réfléchir sur son étiologie, et à ne pas accepter aussitôt et a priori sa nature toxique.

Qu'il s'agisse d'un ictère précoce ou d'un ictère tardif, les arguments restent les mêmes :

1° EXPÉRIMENTALEMENT, les arsénos possèdent une toxicité élective pour le foie. Ce que l'on exprime parfois, d'une façon barbare, en parlant d'un hépatotropisme des arsénobenzènes. Les preuves en sont les suivantes :

a) *Preuves chimiques.* — Après injection d'un arséno chez l'animal, l'arsenic est retrouvé principalement au niveau du foie. Les résultats des analyses chimiques sont loin d'être absolument constants, mais, d'une façon générale, on vérifie cette localisation prédominante de l'arsenic des arsénos au niveau de cet organe. Le métalloïde se retrouve habituellement avec une concentration plus forte au niveau des reins ; mais il ne faut pas oublier que les deux tiers environ de l'arsenic injecté sous forme d'arséno, s'éliminent par la voie rénale, et la plus grande richesse du rein en arsenic ne constitue que la traduction clinique de ce phénomène physiologique. Milian, en particulier, ayant nié cet hépatotropisme de l'arsenic, nous croyons utile de citer ici les dosages publiés par Masson dans sa thèse, et dont la valeur est d'autant plus grande que cet auteur a eu le mérite de se placer dans des conditions expérimentales qui se rapprochent d'aussi près que possible des conditions thérapeutiques ; ils confirment les résultats de Morel, Mouriquand et Policard (1912) :

— Après une injection unique d'une dose non toxique de Sulfarsénol (0 gr. 15) on trouve, après sept jours, 2 mmgr. d'arsenic dans le foie, 5 mmgr. dans les reins, et 1 mmgr. dans les poumons ; alors que une heure et demie après on en trouve : 5 centigr. dans le

foie, 5 mmgr. dans les reins, et 1 mmgr. dans les poumons.

— Après une série non toxique (0 gr. 10 × 4), on en trouve 5 mmgr. dans le foie, 10 mmgr. dans les reins, et 1 mmgr. dans les poumons et dans le cœur.

— Si le foie de l'animal a été préalablement lésé par une intoxication chloroformique, cet organe contient alors trois fois plus d'arsenic que le foie sain d'un animal traité par la même dose.

b) *Preuve histologique.* — Ici encore, les travaux les mieux conduits sont ceux de Morel, Mouriquand et Policard (1912) et ceux de Masson, qui sont les seuls à avoir su distinguer soigneusement les effets des doses faibles et des doses fortes.

— Avec des doses très faibles, thérapeutiques, une injection unique de Sulfarsénol intramusculaire ne produit aucune lésion hépatique.

— Après une série d'injections non toxique, on voit apparaître une très légère réaction hépatique ; congestion et présence dans les cellules de rares granulations qui paraissent être des pigments biliaires. Quatre semaines après la dernière injection, le foie est normal.

— Avec des doses fortes, il existe une grosse congestion hépatique et une surcharge importante des cellules par des granulations cristallines (pigments biliaires?).

c) *Preuves fonctionnelles.* — Elles n'ont pas une très grosse valeur, car on sait que les méthodes d'investigation de l'insuffisance fonctionnelle du foie ne donnent que des résultats discutables.

Nous n'avons pas trouvé de renseignements sur l'action du Bismuth ou du Mercure ; encoque que, dans l'intoxication mercurielle expérimentale, on ait signalé la disparition du glycogène hépatique et la glycosurie.

Les recherches ont porté surtout sur les arsénos :

— Les unes ont étudié l'urobilinurie. Queyrat (1914), puis Langevin et Brûlé ont signalé une urobilinurie transitoire chez les sujets traités par les arsénos. Cavina a montré l'association d'hématoporphyrinurie à l'urobilinurie dans 40 % des cas après injection de Salvarsan : ce qui est un indice d'hémolyse plus que d'insuffisance hépatique.

— Sicard, Haguenau et Kudelsky (1919) ont signalé une augmentation d'urée urinaire après injection d'arséno, ce qui n'a pas grande signification.

— Masson (1925) a étudié l'aminocidurie. Chez l'homme et chez l'animal, elle est augmentée d'une façon légère et transitoire uniquement après les doses fortes d'une fin de série (0,90 chez l'homme).

— Leulier, Gaté et Linard (1930) ont eu recours au coefficient de Maillard, dont l'augmentation est d'ailleurs un signe d'acidose plus que d'insuffisance hépatique. Ils ont noté qu'il augmentait dans 60 % des cas, subissait une variation négligeable dans 20 % et une diminution dans 20 %. Ceci sans rapport avec la forme clinique de la syphilis ou la dose de 914 injecté.

En somme, on est arrivé péniblement à montrer que, lorsque l'arséno ne provoquait pas d'accidents, on pouvait mettre cependant en évidence quelques petits signes de laboratoire en faveur d'une insuffisance hépatique légère et transitoire.

2° On connaît de rares observations où les arsénobenzènes ont déclenché un ictère chez des sujets non syphilitiques. Nous rappellerons celles qu'ont publiées Lube (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1914, t. 40, p. 946) et Covisa (*Acta dermosifilitica*, octobre 1928). Une telle éventualité, si elle est exceptionnelle, a du moins le mérite de montrer qu'un ictère novarsénobenzolique n'est pas forcément syphilitique.

3° Il est des cas où l'ictère coïncide avec des signes manifestes d'intoxication arsenicale : polynévrite ou, ce qui est plus discutable, manifestations cutanées.

4° L'ictère ne s'accompagnerait pas habituellement de signes de syphilis en activité, et la réaction de Bordet-Wassermann serait le plus souvent négative.

5° L'ictère guérit spontanément par le simple arrêt de la thérapeutique.

6° En ce qui concerne la toxicité et la répartition du bismuth et du mercure, on possède des notions précises, mais habituellement ignorées :

a) Le premier fait à souligner est l'existence de lésions hépatiques au cours de l'intoxication par ces métaux :

Pour le mercure, Morel, Mouriquand et Policard ont constaté des lésions dégénératives des cellules nobles, mais plus marquées pour le rein que pour le foie. Mac Nidder (1919) empoisonne per os des chiens avec du sublimé (15 mmgr. par kilo). Il décèle des lésions hépatiques dont l'intensité marche de pair avec celle des lésions rénales et non avec celle des lésions diges-

tives. Le processus dégénératif (surcharge graisseuse puis tuméfaction trouble, puis nécrose) commence par le centre du lobule et se généralise vers la périphérie.

Pour le bismuth, les anciens auteurs qui se sont occupés de la question (Vanhaecke, *Thèse*, Lille, 1910) ont constaté qu'il s'agissait de lésions diffuses frappant tous les organes sans exception. Il est alors impossible de parler d'une localisation élective du médicament. Dans ces intoxications massives, on est frappé par l'identité des lésions provoquées par le bismuth et le mercure. On observe des lésions congestives et diffuses absolument généralisées. Au niveau des reins, lésions épithéliales considérables et œdème glomérulaire ; le foie présente d'énormes lésions avec des vaisseaux dilatés, des cellules en dégénérescence, et parfois un bouleversement de la travée hépatique. Les poumons et la rate présentent des foyers hémorragiques, et cette dernière, des zones nécrotiques en plus. On retrouve sur la totalité de la muqueuse digestive des ulcérations sanglantes. Le cerveau peut présenter des points congestifs. Les glandes à sécrétion interne sont également atteintes : les surrénales présentent des foyers hémorragiques et des dégénérescences cellulaires, alors que le pancréas et le corps thyroïde sont indemnes. En somme, à condition d'utiliser des doses suffisantes, on est frappé par le caractère congestif et la diffusion des lésions. Naturellement, les résultats ne doivent pas être appliqués sans contrôle à l'homme, ni on ne doit conclure de l'action des doses fortes à celle des doses faibles. Cependant, nous avons cru nécessaire de rappeler ces vieux faits expérimentaux

qui semblent être complètement méconnus des auteurs modernes.

b) En ce qui concerne la répartition du mercure, on trouve dans le traité de Sollmann les renseignements suivants :

D'après Ullmann (1892), Abelin (1912), Tuwtsung-ming (1919), on retrouve le mercure, par ordre décroissant, chez l'animal, dans les reins, puis le foie, la rate, la bile, la paroi intestinale. Chez l'homme, après un empoisonnement par le sublimé ayant évolué en huit jours, Rosenbloom trouve 40 mmgr. de mercure dans le foie, 52 mmgr. dans le sang, 26 mmgr. dans les muscles et 6 mmgr. seulement dans les reins.

En ce qui concerne le bismuth, les remarquables recherches de Levaditi ont fourni des renseignements particulièrement précis. Cet auteur, en effet, a utilisé des méthodes chimiques exactes et il a employé des doses thérapeutiques. Avec le bismuth liposoluble (Cardyl), en injections intramusculaires chez le lapin, il a obtenu les résultats suivants :

Lapin ayant reçu 0 gr. 015 de bismuth métal par kilo d'animal sous forme de Cardyl ; résultat exprimé en microgrammes de bismuth :

Jours après l'injection	Muscle injecté	Reins	Poumons	Foie	Rate	Appendice
9	450	400	2	14	10	12
20	700	130	0	2	0	8
39	210	30	0	6	0	12
79	0	0,5	0,5	0	0	0
79	18	8	0	1	0	0
86	10	3	0	0	0	0

Ces résultats montrent d'une façon évidente que le bismuth subsiste le plus longtemps dans les organes d'élimination : reins, qui éliminent les deux tiers du bismuth injecté, et tube digestif, qui en élimine le tiers. Mais il nous montre également que, des trois organes : poumons, foie et rate, c'est le foie qui en contient le plus et le plus longtemps. Autrement dit, lorsqu'on utilise un bismuth liposoluble, en injection intramusculaire et à doses non toxiques, on constate que c'est le rein qui en contient les plus grandes quantités pendant le temps le plus long, ensuite vient l'appendice, et enfin le foie. Il est donc impossible, d'après les résultats de Levaditi, de parler d'une accumulation élective du bismuth dans le foie, mais il est également difficile de nier la présence de ce métal dans cet organe, de longs jours après l'injection.

CRITIQUE. — Mais on a fait à la théorie toxique un certain nombre d'objections qui paraissent avoir de la valeur :

1° Dans l'intoxication arsenicale pure, l'ictère est un phénomène absolument exceptionnel, et, en aucun cas, on n'arrive à obtenir expérimentalement un ictère comme manifestation isolée d'intoxication arsenicale. Il s'agit là d'une objection dont la valeur est indiscutable, mais on peut lui opposer des arguments qui méritent également considération : l'action des arsénos n'est nullement assimilable à celle de l'arsenic ; l'arséno est une molécule organique où l'arsenic est masqué, et dont les propriétés sont différentes de celles de

ses éléments pris isolément : arsenic et radical aromatique. D'autre part. Lazerat (*Thèse*, Paris, 1926) s'est demandé si l'ictère des arsénos n'était pas lié en partie à leur noyau aromatique, et ne devait pas être rapproché de l'ictère des sujets manipulant le trinitrophénol.

2° A côté des ictères précoces, il est des ictères tardifs, et l'apparition tardive de l'ictère est ordinairement considérée comme défavorable à la théorie toxique. Comme le dit si bien Milian : « Le Galyt rend aveugle pendant la cure et non après ». Ici encore il s'agit d'un argument intéressant, mais on peut lui objecter que l'on connaît des ictères toxiques tardifs : Romme (*Presse Médicale*, 26 avril 1917, p. 243) a observé un ictère toxique par le trinitrotoluène, apparu deux mois après que le sujet eût abandonné l'usine où il travaillait.

3° Les partisans de la théorie toxique ont coutume de rappeler que l'on connaît des séries toxiques, leurs adversaires leur objectent que, d'une façon générale, l'ictère ne fait pas partie de la symptomatologie de ces séries. Cependant, nous devons signaler que M. le Docteur H. Thiers a observé, en Algérie, une série de six ictères graves arsénobenzoliques. Il existe donc des séries toxiques ictérogènes, comme il en est qui provoquent des crises nitritoïdes.

En ce qui concerne les ictères apparus au cours du traitement de la syphilis par le bismuth ou par les sels mercuriels, les arguments des partisans de la théorie toxique se confondent avec ceux que nous venons

d'énumérer. Ici, les signes d'intoxication sont différents. Ce sera l'albuminurie ou la stomatite. Comme l'a fait remarquer Langeron, dans la thèse de Devriendt, les ictères bismuthiques se voient fréquemment chez des sujets ayant été traités auparavant par l'arsenic, et on peut admettre que le premier traitement suivi a provoqué des lésions hépatiques légères, mais diminuant la résistance du sujet vis-à-vis d'une substance comme le bismuth, dont la toxicité générale est un fait nettement démontré.

Tels sont les arguments en faveur d'une théorie toxique des ictères thérapeutiques.

II. — Théorie syphilitique

Milian admet que les ictères thérapeutiques sont syphilitiques, et que, lorsqu'ils sont précoces, ils s'expliquent par une réaction d'Herxheimer, alors que, tardifs, ils relèvent d'une hépatorécidive. C'est la théorie d'une étiologie syphilitique, dans laquelle il faut faire entrer la théorie parasitoclasique, admettant une lyse du tréponème sous l'influence du médicament qui aboutirait à la libération d'endotoxines frappant le foie. Cette dernière théorie, en effet, est une de celles qu'on a proposée pour expliquer la réaction d'Herxheimer.

Les arguments sont les suivants :

1° Milian nie l'hépatotropisme des arsénos et, pour les ictères bismuthiques et mercuriels, comme tous les auteurs français, semble oublier les anciennes recher-

ches que nous venons de signaler sur les lésions hépatiques expérimentales de l'intoxication mercurielle ou bismuthique. C'est là évidemment le point faible de la théorie syphilitique. Il ne faut nullement méconnaître que la plupart des recherches sur la répartition de l'arsenic dans les organes à la suite d'injections d'arsénos ont été conduites avec des méthodes déplorable, les expérimentateurs n'ayant pas su distinguer entre l'action des doses toxiques et celle des doses physiologiques, entre la répartition de l'arsenic après une seule injection et celle observée après une série. Ceci explique bien des résultats contradictoires, et nous avons déjà vu les résultats obtenus par Morel, Mouriquand et Policard puis par Masson, dont la technique expérimentale paraît avoir été à l'abri de ces reproches. Il en résulte manifestement que le foie est un des organes où l'arsenic s'accumule avec le plus d'élection.

Dans toutes les discussions sur les ictères thérapeutiques on trouve une notion qui paraît être actuellement classique, c'est la non toxicité du bismuth ou du mercure pour le foie, que les partisans des autres théories soulignent avec insistance. C'est mal connaître les publications anciennes sur l'intoxication expérimentale par le bismuth ou le mercure et la répartition de ces corps dans l'organisme. Nous avons indiqué plus haut les lésions diffuses des doses toxiques, et la persistance assez prolongée du métal dans le foie après utilisation de doses non toxiques.

2° Les ictères thérapeutiques peuvent se voir avec des médicaments autres que les arsénos : bismuth ou mercure, réputés non toxiques pour le foie. Ce que nous

venons de dire montre que cet argument reste sans grande valeur, puisque justement, c'est l'ignorance de travaux expérimentaux déjà anciens qui a pu faire admettre que le bismuth et le mercure ne lésaient pas le foie. D'autre part, les ictères dus à ces médicaments, moins toxiques pour le foie que ne le sont les arsénos, sont beaucoup plus rares, et, somme toute, la fréquence de l'ictère marche de pair avec la toxicité hépatique du médicament utilisé.

3° Les ictères thérapeutiques ont une symptomatologie qui se confond avec celle de l'ictère syphilitique spontané. Ils sont de plus accompagnés de signes de syphilis en activité, et la réaction de Bordet-Wassermann est habituellement positive.

Ces arguments ne convainquent malheureusement personne. Lorsque Fournier a donné de l'ictère syphilitique une description magistrale et qui est restée, à juste titre, classique, il insistait sur l'aspect banal de l'ictère syphilitique, qui simule l'ictère infectieux bénin, et dont le diagnostic étiologique est possible, non pas du fait de signes spéciaux, mais seulement de la coexistence de signes de syphilis. D'autre part, il n'est pas vrai que les ictères thérapeutiques coïncident toujours avec des signes de syphilis, car les cliniciens ont insisté justement sur ce fait que ces ictères thérapeutiques ne coexistent presque jamais avec des signes de spécificité, et c'est précisément l'absence de cette coïncidence qui a rendu la discussion délicate. De plus, constater la positivité des réactions sérologiques au cours d'un ictère thérapeutique signifie seulement que

le sujet était un syphilitique, mais non pas qu'il a une syphilis en activité. D'ailleurs, les statistiques montrent avec quelle fréquence inégale le Wassermann est positif dans les ictères thérapeutiques : 8 cas sur 11 pour Milian, 9 fois sur 20 pour Sézary, 57 fois sur 120 pour Parnet. Bien plus, les auteurs allemands, qui ont eu l'audace de pratiquer des ponctions hépatiques, n'ont pas pu mettre en évidence le spirochète dans le sang ainsi retiré.

4° Pour Milian, les ictères thérapeutiques apparaissent habituellement après un traitement insuffisant, et leur fréquence est en raison inverse des doses employées. Ici encore, les statistiques sont contradictoires. Parnet, rapportant la statistique de Gougerot, constate que sur 200 malades :

15	avaient reçu moins de 2 gr. de novarsénobenzol.
35	— entre 2 et 4 gr. —
43	— entre 4 et 6 gr. —
68	— entre 6 et 8 gr. —
3	— plus de 8 gr. —
17	— plusieurs séries.
24	— un autre traitement.

Laurent (*Journal de Médecine de Lyon*, 1921), sur 600 cas traités par de fortes doses, observe 36 ictères ; sur 600 autres malades ayant reçu des doses faibles ne dépassant pas 4 gr. 50, il n'observe que 6 ictères. Il reste donc difficile de conclure, et nous croyons qu'il est sage d'admettre que, lorsqu'un ictère apparaît après un traitement insuffisant, sa nature syphilitique est

vraisemblable, mais que, lorsqu'il apparaît après un traitement nettement poussé, sa nature toxique est également vraisemblable.

5° L'argument le plus cher à Milian est que les ictères thérapeutiques guérissent par la continuation du traitement.

Le fait n'est pas contestable, s'il faut en croire les observations qu'a apportées cet auteur. Mais nous ne croyons pas qu'il puisse emporter la conviction. M. le Professeur Gaté a justement montré, dans la thèse de Cuilleret, que la guérison d'un accident par la continuation du traitement peut se voir dans les accidents liés à des phénomènes de sensibilisation. De plus, tout le monde sait que l'évolution spontanée de ces ictères se fait habituellement vers la guérison, et rien ne dit que l'ictère n'a pas guéri malgré la continuation du traitement, plutôt qu'à cause d'elle. D'ailleurs, il est des cas où la continuation du traitement, comme le veut Milian, a entraîné une issue fatale. Sicard et Ravaut en ont rapporté des exemples indiscutables.

III. — Théorie biotropique

Cette théorie présente cette particularité de ne pas avoir été proposée par le fondateur du biotropisme, mais par Sézary, dans la thèse de Parnet. Cet auteur admet que l'ictère thérapeutique est un ictère infectieux banal (et non pas syphilitique), déclenché par

l'action biotropique du médicament antisypilitique. Bien avant lui d'ailleurs, Chevallier et Paillard, en 1920, écrivaient : « Ne peut-on pas considérer la maladie qui nous intéresse comme une maladie favorisée par la syphilis et le traitement, mais non de nature sypilitique ou arsenicale. » Ruge, en 1925, résumant 1.331 cas d'ictères, admet leur nature catarrhale, avec ce fait en plus qu'aux causes déchaînantes ordinaires de l'ictère, s'ajoutent, comme moyens auxiliaires, la syphilis et le Salvarsan.

Les arguments de Sézary sont au nombre de trois :

1° La symptomatologie est identique dans l'ictère thérapeutique et dans l'ictère catarrhal banal : même phase prodromique, même signes cliniques, même évolution spontanée vers la guérison, aidée d'un traitement médical anodin. Ici encore, on peut objecter que l'identité symptomatique entre les ictères parathérapeutiques et les ictères catarrhaux n'est pas un argument, et que, d'autre part, en l'absence de données bactériologiques précises, il reste impossible d'affirmer l'étiologie d'un ictère.

2° Les ictères parathérapeutiques sont plus fréquents les années où les ictères catarrhaux se voient en plus grand nombre : c'est ainsi que Sézary observe :

En 1919 :

- 5 % d'ictères infectieux épidémiques,
- 2 % d'ictères parathérapeutiques.

En 1923 :

- 17 % d'ictères infectieux épidémiques,
- 9 % d'ictères parathérapeutiques.

Il s'agit là, évidemment, d'une constatation curieuse, mais malheureusement les statistiques n'ont jamais été un argument qui emporte la conviction.

3° La notion du biotropisme explique que les ictères thérapeutiques sont plus fréquents avec les arsénos qu'avec les autres médicaments, parce que ce sont eux qui donnent le plus souvent des ictères thérapeutiques. Argument sans grande valeur, car les arsénos sont également les médicaments les plus toxiques pour le foie, et ceux qui réveillent le plus facilement une syphilis latente.

Nous avons tenu à exposer ces théories, qui s'efforcent d'expliquer la pathogénie des ictères thérapeutiques, pour montrer combien les discussions à ce sujet sont restées stériles. On a accumulé des arguments, sans arriver à convaincre personne et, très rapidement, on a construit des raisonnements souvent un peu trop subtil, justement parce que l'observation des faits n'a jamais réussi à emporter la conviction.

A lire les différentes observations publiées, on s'aperçoit rapidement qu'on peut les diviser en deux groupes d'inégale importance :

a) Il est des cas très rares où l'étiologie d'un ictère thérapeutique s'est imposée, du fait de coexistences cliniques qui rendaient vaine toute discussion, en montrant d'une façon évidente une étiologie toxique ou syphilitique. La seule qui nous paraît n'avoir jamais été vérifiée est l'étiologie biotropique ; peut-être l'étude bactériologique de la bile, prélevée par tubage duo-

dénal, apportera-t-elle des arguments en faveur d'une telle étiologie.

b) Dans la règle, au contraire, l'ictère se présente comme un ictère banal, guérissant spontanément, sauf les cas exceptionnels d'ictères graves ou d'ictères aggravés par la continuation du traitement. C'est sur ces cas que porte la discussion et c'est là que, honnêtement, il reste impossible de choisir jusqu'à présent entre les différentes théories proposées. Nous nous excusons de venir compliquer une question déjà obscure en apportant une théorie nouvelle : celle d'une étiologie allergique, que notre Maître M. le Professeur Gaté a défendue récemment. Notre excuse sera qu'elle se base sur des résultats de laboratoire précis, ce qui était loin d'être la caractéristique des théories précédentes.

CHAPITRE III

Le rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères thérapeutiques

Avant de commencer l'exposé de nos résultats sur le rôle de l'allergie dans les ictères thérapeutiques, nous croyons nécessaire de rappeler certaines définitions qui nous paraissent essentielles, car leur méconnaissance a entraîné dans les esprits médicaux une confusion qui a empêché de comprendre nettement les caractères des phénomènes que nous avons à étudier.

Il faut distinguer très nettement les réactions dites de sensibilisation et les réactions dites de choc. Parler de sensibilisation veut dire qu'un sujet, sans tares viscérales grossières, présente des accidents sous l'action d'une dose médicamenteuse tolérée, en principe, par des sujets considérés comme normaux. Puisqu'en effet les accidents surviennent avec une dose habituellement inoffensive, il faut bien que la réaction inaccoutumée du malade soit due à ce que ce sujet est plus sensible qu'un autre à ce médicament. Le terme de sensibilisation ne constitue donc pas une explication.

On admet que cet état de sensibilisation peut s'expliquer de deux façons différentes :

— Ou bien par un processus du type anaphylactique, c'est-à-dire que le sujet a été soumis une première fois, et sans inconvénient apparent, à l'action du médicament, et qu'il présente des accidents lorsqu'il est mis à nouveau en présence de ce médicament. Autrement dit, on admettra une étiologie anaphylactique de la sensibilisation lorsqu'on pourra retrouver la notion d'un contact préparant et celle d'un contact déclenchant.

— On bien il est impossible de retrouver cette première mise en contact du sujet avec l'antigène considéré. Pour voiler notre ignorance, on admet alors un état primitif de sensibilisation, une sensibilisation cryptogénétique, qu'on a coutume de dénommer : idiosyncrasie, terme précieux si on se souvient qu'il ne constitue pas, lui non plus, une explication mais un cadre commode pour grouper les cas de sensibilisation que l'anaphylaxie n'explique pas.

Les réactions de choc sont constituées, elles, par des manifestations brutales à caractères dramatiques où domine un état de collapsus vasculaire. Il ne faut nullement les confondre avec les réactions de sensibilisation qui peuvent se voir en dehors d'elles. L'injection intraveineuse d'un métal colloïdal provoque par exemple, chez *tous les sujets*, un choc, dont les symptômes peuvent varier, mais dont l'existence est un fait constant. La confusion entre le choc et la sensibilisation s'explique par le fait que le syndrome de choc constitue une des manifestations habituelles des états de sensi-

bilisation. Autrement dit, il y a des chocs qui sont dus à la nature même de la substance utilisée, c'est-à-dire qui, avec cette substance, se produiront toujours, quel que soit l'organisme injecté. Il est des chocs, au contraire, qui sont des manifestations de sensibilisation que l'étiologie de celle-ci soit anaphylactique ou inconnue, c'est-à-dire idiosyncrasique.

Il est d'ailleurs extrêmement difficile, en pratique, de faire la distinction entre ces différents phénomènes. Les tests cliniques sont souvent trompeurs, encore que, assez souvent, ils permettront de prévoir la nature d'un accident dont l'allure clinique « sent » pour ainsi dire la sensibilisation, du fait de leur caractère brutal, de leur évolution habituellement favorable et d'une certaine indépendance entre la gravité des phénomènes constatés et les doses thérapeutiques utilisées. Quant aux critères de laboratoire, ils permettent de déceler le choc par la recherche des différents tests de la crise hémoclasique, mais non pas d'en préciser la nature. Ils permettent également de déceler l'existence d'un état de sensibilisation par deux moyens qui seuls ont une valeur, comme l'a montré Pasteur-Vallery Radot : la méthode des cuti ou des intradermo-réactions avec l'antigène suspecté ; la méthode dite d'anaphylaxie passive qui est, en réalité (Gaté, Thiers et Cuilleret), une méthode de *sensibilisation* passive. Le principe de cette dernière est le suivant : le sérum sanguin d'un sujet sensibilisé à un antigène donné, possède la propriété de sensibiliser à cet antigène un organisme neuf auquel il a été injecté. Mais nous croyons nécessaire d'insister sur ce fait que, si les méthodes de labora-

toire permettent de déceler objectivement un état de choc ou un état de sensibilisation, elles sont absolument incapables d'en préciser l'étiologie. En particulier, comme l'ont montré Gaté, Thiers et Cuilleret, la méthode que tout le monde connaît sous le terme d'anaphylaxie passixe indique seulement un état de sensibilisation et non pas la nature anaphylactique de cette sensibilisation. En somme : cuti-réactions et méthode de transmission passive de la sensibilisation sont seulement des moyens objectifs de montrer que le sujet étudié présente vis-à-vis d'un médicament des réactions anormales parce que leur intensité n'est plus en rapport avec la grandeur de la dose utilisée, et c'est justement cette disproportion entre la réaction de l'organisme et la cause provocatrice qui constitue l'état de sensibilisation.

Ces distinctions étaient nécessaires car les observations que nous allons étudier maintenant vont montrer que certains ictères thérapeutiques peuvent coïncider soit avec des phénomènes de choc, soit avec des phénomènes de sensibilisation, et il est curieux de signaler que ces faits ont habituellement échappé aux auteurs (1).

(1) Dans un travail, dont MM. Gaté, Thiers et Cuilleret n'avaient pas eu connaissance au moment où ils ont émis l'hypothèse de l'étiologie allergique de certains ictères thérapeutiques, Drouet (*Journal de Médecine de Paris*, 21 juin 1924, p. 518) avait publié un cas d'ictère chez une syphilitique traitée par le bismuth, où il hésitait entre l'intoxication et l'« hémoclasie ». Mais il n'avait apporté

I. — Ictères coïncidant avec des réactions de choc (crise nitritoïde)

La crise nitritoïde constitue une des manifestations les plus évidentes d'un choc provoqué par un médicament. Certes, Milian a essayé de l'expliquer par un pouvoir « ectasophile » des arsénobenzènes, et a assimilé la crise nitritoïde à l'hypotension provoquée par les nitrites. Mais une telle théorie n'est pas soutenable, pour une raison bien simple : l'injection d'arsénobenzène chez un sujet normal ne provoque pas de modifications tensionnelles autres que celles constatées à la suite de toute injection intra-veineuse, et entraîne, au contraire même, dans certains cas, une légère hypertension. D'autre part, l'Ecole de Widal a montré que la crise nitritoïde est précédée par une crise hémoclasique au grand complet.

Pour MM. Gaté, Thiers et Cuilleret, ce choc médicamenteux que constitue la crise nitritoïde semble avoir des étiologies variables. Tantôt les réactions cutanées et la méthode de sensibilisation passive du cobaye sont nettement positives et démontrent la nature allergique du processus ; tantôt, au contraire, ces réactions sont négatives et la cause du choc reste alors obscure.

aucune preuve à son hypothèse et le choc hémoclasique, nous avons insisté sur ce point, n'est pas synonyme de sensibilisation.

Le fait que les crises nitritoïdes ne surviennent pratiquement jamais à la première injection, permet cependant de se demander si, malgré tout, n'intervient pas un état de sensibilisation dont la preuve objective resterait à faire.

Or, on peut trouver dans la littérature un certain nombre de *crises nitritoïdes qui se sont compliquées d'un ictère*. Comme jusqu'ici il n'a pas été donné à notre Maître d'en observer dans son service, les tests de laboratoire n'ont pas été appliqués et il est seulement possible de dire que certains ictères sont provoqués par un choc, sans que la nature de ce choc puisse être exactement précisée. Ce que nous venons de dire sur l'étiologie de la crise nitritoïde permet de penser que certains ictères des crises nitritoïdes peuvent avoir une étiologie allergique.

OBSERVATION I

Crise nitritoïde avec ictère grave 48 heures après.

CHABROL et KHOURY (*Paris Médical*, 1919, p. 469)

Un syphilitique en pleine période secondaire, est traité, au début de 1913, par le néosalvarsan. Deux piqûres de 0 gr. 25 et 0 gr. 40, séparées par un intervalle d'une semaine, n'ont donné lieu à aucun malaise, lorsque, huit jours plus tard, une troisième injection de 0 gr. 40 déclenche tout d'un coup des accidents aigus. Le toxique a été dilué dans 150 cc. d'eau distillée. Le malade vient à peine de recevoir quelques gouttes de cette solution que,

brusquement, il accuse une odeur nauséabonde qui fait arrêter aussitôt l'écoulement du liquide. La sensation olfactive disparaît; on l'attribue à un fragment de coton que brûle en ce moment dans la pièce, et rassurés l'un et l'autre, le malade et le médecin décident d'un commun accord de continuer l'injection.

C'est alors que se déroule toute une série d'accidents dramatiques. Un demi-centimètre cube de liquide a à peine pénétré dans la veine que le malade éprouve à nouveau la même odeur nauséabonde. Il pousse un cri, perd connaissance pendant près d'une minute, puis revient à lui et se met à vomir. Quelques instants après, il se plaint de violentes coliques qui vont se prolonger pendant près de trois heures, donnant lieu à plusieurs évacuations de selles bilieuses ou sanguinolentes. Cependant, le visage est couvert de sueurs froides et offre une pâleur cadavérique; le pouls est filiforme et misérable. Au bout de trois heures, sous l'influence de piqûres d'éther, d'huile camphrée, d'adrénaline, il se produit une légère accalmie. Le malade peut rentrer chez lui; il passe une nuit relativement calme, et, à son réveil, émet des urines assez abondantes mais très colorées. Il semble que les accidents aigus soient désormais conjurés, lorsque, dans l'après-midi, on est conduit à faire une constatation inquiétante: les conjonctives présentent une coloration jaune; quarante-huit heures après l'injection, il n'y a plus aucun doute, un ictère polycholique vient de se constituer et le foie est manifestement augmenté de volume.

Bien qu'aucune hémorragie n'accompagne l'évolution de cette jaunisse, on peut, dès son début, prévoir sa gravité. En l'espace de quelques jours, le malade a maigri dans des proportions considérables; d'autre part, ses urines renferment une forte quantité d'albumine. Son asthénie est profonde et c'est au cours d'une cachexie remarquable par sa rapidité, que l'on voit survenir au bout de trois semaines un léger subdélire, quelques secousses

convulsives des muscles du visage, finalement un coma qui marque la dernière étape, exactement 25 jours après la troisième injection.

Ces auteurs ajoutent :

« Nous avons cru devoir publier en détails cette observation d'ictère grave occasionné par le néosalvarsan. En rapprochant du début brutal des accidents, l'action déchaînée qu'on exerce quelques gouttes de toxique, on ne peut s'empêcher de songer au choc anaphylactique et on en retrouve d'ailleurs le tableau lorsqu'on analyse les premiers symptômes que le malade a présentés. »

OBSERVATION II

Syphilis datant de six ans, traitée par 10 injections de calomel, puis 16 injections de novarsénobenzol (1 série en 1918, 2 séries en 1919, 1 série en 1920). A la troisième injection (0,45) de la 5^e série, crise nitroïde intense suivie d'ictère le lendemain, évoluant vers l'ictère grave et la mort au bout de cinq jours.

(In *Thèse* ABITBOUL, Bordeaux, 1921, p. 35)

Le nommé K..., 26 ans, mécanicien, israélite d'origine polonaise, entre à l'hôpital Saint-André, dans le service de M. le Professeur Arnozan, le 13 juillet 1920, pour ictère et mauvais état général.

K... a reçu la veille, 12 juillet, au dispensaire de prophylaxie antivénérienne de la ville, une troisième injection de 0,45 de novarsénobenzol, faisant suite à deux injections de 0,15 et 0,30, espacées les unes des autres d'une semaine et bien supportées.

Il avait contracté la syphilis en 1914, chancre induré suivi de roséole dans les délais normaux et n'avait pas été traité jusqu'en 1918. Il reçut à Paris, en 1918, un traitement de 10 injections de calomel, à la suite desquelles il resta très fatigué. En août 1919, il reçut, à Paris, en deux séries, 10 injections de novarsénobenzol à des doses de 0,15 à 0,90 dans chaque série, et vers mars-avril 1920, 6 injections à Bordeaux, de 0,15 à 0,90 très bien supportées, à la suite desquelles son état devint meilleur. Le B.-W. demeurant très positif, un traitement d'entretien est commencé à la fin de juin 1920. Pas d'albuminurie.

La troisième injection signalée, à 0 gr. 45, le 12 juillet (la première ayant été de 0 gr. 15, la seconde de 0 gr. 30, à une semaine d'intervalle), provoque une crise nitritoïde intense. Congestion de la face, toux convulsive, suffocation, angoisse précordiale, durant une dizaine de minutes, se terminant par une crise convulsive épileptiforme généralisée et un état syncopal. Il peut repartir chez lui deux heures après, avec l'indication d'aller le lendemain à l'hôpital Saint-André, à la consultation de M. le Professeur Arnozan. Le lendemain, il se rend à cette consultation, très affaibli, présentant déjà de l'ictère.

Antécédents personnels et héréditaires. — Pas de maladies antérieures à 1914, année durant laquelle il a contracté la syphilis. Il ne présentait pas de signes nets d'une affection organique contre-indiquant un traitement novarsénobenzolique.

Père mort d'affection inconnue. Mère, six frères et deux sœur en bonne santé.

Etat actuel, à l'entrée, le 13 juillet, à 11 heures : teinte ictérique généralisée, grande fatigue, prostration, léger délire. Le pouls est bon. Rien d'anormal au cœur, ni aux poumons. Respiration normale. Le foie est gros et douloureux. Céphalée intense. Pas d'albuminurie. Température : 37°. Traitement : glace sur la tête, eau de Vichy.

A 5 heures, le malade vomit tout ce qu'il prend. Température : 37°. L'ictère se fonce. Foie douloureux.

Le 14 : Les vomissements persistent. Pas de fièvre. Le malade est très prostré. Il émet des urines foncées, presque noires, non albumineuses, 400 à 500 gr. Selles demi-molles, non décolorées. Pas d'hémorragie nasale ou autre.

Le 15 : Les urines sont plus claires (200 gr. environ). Selles non abondantes, tendance à la décoloration. Léger épistaxis. Cessation des vomissements depuis qu'il prend du thé léger. Tension artérielle : 21/7.

Le 16 : Pouls lent. T. A. : 19/7. Pas de souffle au cœur. A l'œil droit, hémorragie sous-conjonctivale. Pas d'épistaxis. Sérum ictérique ; azote dégagée par litre : 1 gr. 32.

Rien aux poumons, toux légère, rythme respiratoire lent, pas de dyspnée.

Pas de vomissements, soit ardente, anorexie, langue saburrale, ni rouge ni rôtie. Pas de selles. Foie gros et douloureux. Urines pas très foncées, rares (200 gr.) et albumineuses (0 gr. 45 par litre). Petite quantité d'urobiline. Présence de pigments biliaires.

Urée : 9 gr. 08 par litre.

Asthénie, rachialgie, crampes dans les membres inférieurs, céphalalgie. T. : 36°.

Traitement : goutte à goutte de sérum glucosé (300 gr.).

Le 17 : L'ictère se fonce. Apparition de hoquet. Au cœur, premier bruit prolongé, galop. T. A. : 21/7.

Traitement : saignée (200 cc.), abcès de fixation (térébenthine, 1 cc.), sérum glucosé (500 gr.).

Le 18 : L'état général demeure mauvais, le hoquet augmente, la température reste au-dessous de 37°. Délire. Urines rares, légèrement foncées, pas de selles.

Traitement : Glace sur l'estomac. Huile camphrée.

Mort à 5 heures et demie.

Autopsie (19 juillet). — Tous les organes sont jaunes. Foie très augmenté de volume (2 kil. 200), lisse, donnant beaucoup de sang à la coupe. Voies biliaires perméables, bile non décolorée.

Rate très augmentée de volume.

Reins très gros (230 gr.), lisses, congestionnés. Zones corticales et médullaires très nettes.

Poumons : Cavernule enkystée au sommet droit. Infiltration de tout le sommet gauche avec réaction fibreuse et lésions de ramollissement.

Examen histologique. — Congestion nette aiguë. Hépatite ancienne. Conservation très nette de la cellule hépatique. Traînées et nodules infectieux à prédominance porte. Dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques autour des espaces portes. Il s'agit de lésions anciennes, organisées, paraissant être d'origine toxi-tuberculeuse. Pas de bacille de Koch dans les coupes.

OBSERVATION III

LEREDDE et DROUET (La crise hémoclasique (nitritoïde) de l'arsénobenzol, *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n° 105, p. 1677).

Ces auteurs signalent la coexistence des crises nitritoïdes et d'ictères : sur 36 malades ayant présenté des crises nitritoïdes, 13 ont eu un ictère. Ce dernier, tantôt précédant la crise, tantôt et plus rarement la suivant de près ou de loin. Ils ont de plus noté un sérum ictérique sans ictère cutané, chez une malade présentant des crises nitritoïdes. Mais, si ces auteurs admettent l'origine hémoclasique de la crise nitritoïde, ils semblent voir dans la coexistence de ces accidents la preuve, non pas de l'étiologie allergique de l'ictère, mais de l'origine hépatique de la diathèse hémoclasique permettant le déclenchement des crises nitritoïdes.

II. — Ictères coïncidant avec le résultat positif
des méthodes de laboratoire
permettant de mettre en évidence
une réaction de sensibilisation

M. le Professeur Gaté a pu observer, en collaboration avec MM. Thiers et Cuilleret, un certain nombre d'ictères thérapeutiques où les réactions de laboratoire, destinées à mettre en évidence les états de sensibilisation, ont donné des résultats positifs.

A. — *Ictères précoces*

OBSERVATION IV

Ictère, suivi d'érysipèle, apparu chez un syphilitique récent à la suite de trois injections de cyanure de mercure et de trois injections de novarsénobenzol.

(In Thèse de P. CUILLERET, Lyon, 1931, p. 103)

Cha... Ikrikor, sujet arménien, âgé de 26 ans, est admis à l'Hôtel-Dieu (salle Caillemer, service du Docteur Bernheim), pour de volumineuses adénites cervicales.

Ce malade a présenté dans son enfance, à l'âge de 7 ans, des suppurations ganglionnaires du cou et de la région parotidienne gauche, dont on retrouve actuellement les cicatrices.

Il y a cinq mois, il contracte la syphilis à Grenoble (chancre du sillon balano-préputial); de sa propre initiative, il ne reçoit, comme traitement d'attaque, que cinq injections de bismuth. Deux mois après, le malade constate l'apparition de tuméfactions cervicales qui augmentent peu à peu de volume jusqu'à atteindre les dimensions actuelles, qui donnent l'aspect typique du cou proconsulaire.

A l'examen, on note l'existence de gros ganglions sous-mentonniers, sous-maxillaires, sus-claviculaires, axillaires, inguinaux, bilatéraux, durs avec périadénite. De plus, il existe du côté droit du cou une grosse masse qui s'étend à la nuque et qui a dû être incisée et drainée. On ne trouve aucune lésion de syphilis secondaire cutanée ou muqueuse, mais la réaction de Wassermann est très positive dans le sang.

Il s'agit donc vraisemblablement d'adénites suppurées tuberculeuses réveillées par la syphilis.

Dès son entrée dans le service, le malade est soumis à un traitement mixte arséno-mercuriel, par injections intraveineuses de cyanure de mercure et de novarsénobenzol. Le malade reçoit ainsi 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de novar, et trois injections de cyanure de mercure. Le lendemain de la troisième injection de novarsénobenzol, apparaît un ictère qui fait supprimer le médicament, sans arrêter le traitement mercuriel. Quelques jours après, le malade fait une poussée thermique à 40°, qui traduit l'apparition d'un érysipèle de la face, pour lequel il est transféré dans le Service des Contagieux (Hôpital de la Croix-Rousse, service du Docteur J. Chalier). Il en revient trois semaines après, guéri, et on reprend la thérapeutique antisiphilitique par des injections de bismuth et ingestion d'iodure de potassium. Il faut noter que la supuration ganglionnaire persiste.

ÉPREUVES BIOLOGIQUES (faites après guérison de l'ictère):

1° *Cutiréaction* (pratiquée avec une solution de novar-

sénobenzol à 1 % dans du sérum artificiel): positive (au bout de 24 heures).

Intradermo-réaction (faite avec la même solution de médicament antigène): positive (au bout de 24 heures).

2° *Sensibilisation passive du cobaye* (épreuve faite au même moment que les précédentes):

Trois cobayes sont mis en expérience.

Le premier reçoit une injection intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade, qui provoque chez l'animal, quelques instants après, un choc typique mortel. *A l'autopsie*, on trouve une congestion intense du tube digestif, mais pas d'hémopéricarde ni d'hémothorax.

Les deux autres cobayes reçoivent respectivement une injection intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade, qu'il tolèrent parfaitement. *Vingt minutes après*, ces deux animaux sont « déclenchés » chacun par une injection intracardiaque de 0,50 cc. d'une solution de novarsénobenzol à 0 gr. 50 % dans du sérum artificiel.

Le premier n'accuse aucune réaction à la suite de cette injection seconde.

Le second, au contraire, après être resté deux minutes immobile, présente bientôt de la dyspnée, du hérissément du poil, une paralysie du train postérieur et une violente crise convulsive, dont il se remet pendant quelques minutes, puis il reste en état de contracture tonique, et finalement, après une courte amélioration, il fait une chute sur le côté droit et meurt lentement, en un quart d'heure environ, en gardant une légère dyspnée. *L'autopsie* pratiquée alors est complètement négative. On ne trouve en particulier ni hémopéricarde ni hémothorax.

L'épreuve est positive.

OBSERVATION V

Syphilis datant de sept ans; polyintolérance médicamenteuse: ictère au cours d'un traitement novarsénobenzolique, intolérance successive au bismuth, au cyanure de mercure et à l'acétylarsan.

(In Thèse de P. CUILLERET, p. 129)

Ja... est traitée, depuis 1924, à la consultation externe du service du Docteur Gaté (n° 1891), pour la syphilis, d'abord au *novarsénobenzol* qui est bien toléré pendant plusieurs années, au cours desquelles la malade suit régulièrement son traitement. En 1929, on doit l'interrompre en raison de l'apparition d'un *ictère*. On institue alors une thérapeutique au *bismuth*; la malade en reçoit huit injections, après lesquelles survient une éruption purpurique des membres inférieurs. On arrête le traitement.

Dans la suite, la malade reçoit quelques injections de *cyanure de mercure*, que l'on ne peut continuer à cause de l'existence de signes d'intolérance. On essaie alors l'*acétylarsan* (mars 1931), dont la première injection détermine des nausées, vomissements, diarrhées et céphalées.

EPREUVES BIOLOGIQUES (faites en mars 1931):

1° *Réactions cutanées* (au bout de 24 heures):

Cutiréactions:

Négative au novarsénobenzol (avec une solution de novar à 1 %).

Négative au bismuth (avec une solution de bismuth obtenue en diluant 1 cc. de tartro-bi Roche dans 30 cc. de sérum physiologique).

Négative au mercure, avec une solution de cyanure de mercure à 1 p. 500 (0 gr. 01 dans 5 cc. de sérum physiologique).

Intradermo-réactions :

Avec les mêmes solutions : *négatives.*

2° Sensibilisation passive du cobaye :

Douze cobayes sont mis en expérience, en trois séries, une pour chaque médicament. Chaque animal est sensibilisé par voie intracardiaque, à l'aide d'une injection de sérum de la malade, provenant d'une prise de sang, prélevé 36 heures auparavant et conservé à la glacière.

— *Après un délai de vingt minutes*, les cobayes sont éprouvés respectivement avec des solutions de médicaments en cause (0,50 % pour le novar; 1 % pour le cyanure de mercure; 1 cc. pour 30 cc. pour le bismuth).

— On obtient dans chaque série, des résultats *positifs* : la malade est donc une « *polysensibilisée* » au novarsénobenzol, au bismuth et au cyanure de mercure.

OBSERVATION VI

Syphilis récente, traitée d'abord au bismuth, puis au novarsénobenzol; ictère prolongé apparu au cours d'un traitement arsenical.

(GATÉ, THIERS et CUILLERET. Le rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères parathérapeutiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1932.)

Str... Yvonne, âgée de 27 ans (Service hospitalier de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille, n° 4790), présente, en octobre 1931, une syphilis secondaire, pour laquelle on institue un *traitement bismuthique* (une série de douze injections intramusculaires). En janvier 1932, nouveau traitement spécifique (une série d'injections intraveineuses de *novarsénobenzol*); la malade ne présente à ce moment aucune lésion syphilitique cutanée ou mu-

queuse. Les premières doses de ce médicament sont bien tolérées; après la dose de 0 gr. 45, apparition de *lésions érosives discrètes* de la fourchette; continuation du traitement; disparition de ces lésions, mais, à la suite de la septième injection (0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 $\times$ 3, soit 3 gr. 75 du médicament), survient un *ictère franc* complet, avec gros foie douloureux, sans splénomégalie. Aucun accident syphilitique en évolution à ce moment, mais sérologie positive; éthylisme certain. On cesse le novarsénobenzol pour instituer un *traitement mixte de Cy Hg et Bi*. Guérison.

EPREUVES BIOLOGIQUES :

1° *Réactions cutanées* (avec une solution de 914 à 1 %).

— *Au cours du traitement novarsénobenzolique* (au moment où sont apparues les érosions vulvaires):

Cutiréaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

— *Après guérison de l'ictère* :

Cutiréaction : positive.

Intradermo-réaction : négative.

2° *Sensibilisation passive du cobaye* n'a pu être pratiquée (sérum altéré).

OBSERVATION VII

Syphilis récente traitée au novarsénobenzol, apparition d'un ictère au cours d'une série d'injections arsenicales.

(GATÉ, THIERS et CUILLERET. Le rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères parathérapeutiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1932.)

Mis... François, 28 ans, est admis dans le service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille (n° 4018), pour

un ictère *franc* apparu au cours d'un traitement spécifique par le *novarsénobenzol*, à la suite de l'injection d'une dose de 0 gr. 60 de médicament.

Le malade a contracté la syphilis il y a un an, et s'est régulièrement traité depuis, au novar. Il aurait déjà eu un ictère au cours de la première série d'injections arsenicales.

ÉPREUVES BIOLOGIQUES :

Réactions cutanées (avec une solution de novar à 0 gr. 50 %).

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : très fortement positive.

OBSERVATION VIII

Malade atteinte de syphilis secondaire tenace, traitée successivement par des traitements mixtes : As et Bi puis Bi et Cy Hg. Cy Hg entraîne une réaction intestinale passagère, qui disparaît par la continuation des injections. Apparition d'une stomatite qui fait suspendre le Bi. Deuxième séjour pour une éruption lichénoïde qu'on traite par l'acétylarsan. Subictère des conjonctives, sérum ictérique, sels et pigments biliaires dans les urines.

(Inédite, due à l'obligeance de M. le Professeur GATÉ)

Pil... Marie, 18 ans, entre le 5 mars 1932 dans le Service de M. le Professeur Gaté (fiche n° 4807) pour une roséole typique au niveau des bras et des cuisses, mais présentant un aspect squameux sur l'abdomen et la nuque. Pas d'autres traces de l'accident primitif qu'une adénopathie inguinale d'aspect syphiloïde.

Le 8 mars 1932, la réaction de Bordet-Wassermann est

très positive dans le sang. On institue, dès l'entrée, un traitement mixte bien supporté :

Néosalvarsan : 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 et 0 gr. 60.

Bi (Muthanol) : 7 injections.

Un épisode grippal survient qui fait suspendre le traitement pendant huit jours.

Le 8 avril 1932, malgré un traitement énergique, l'éruption secondaire persiste, s'accompagnant d'alopecie. Il s'agit vraisemblablement d'une roséole pigmentée, très tenace. On suspend la médication arsenicale et on poursuit le traitement par *Bi et Cy Hg* (13 injections).

Le 24 avril 1932, l'apparition d'une stomatite fait supprimer le *Bi*. On continue les injections de *Cy Hg*, bien qu'elles aient provoqué au début une réaction intestinale (coliques et diarrhée) passagère, disparue avec la continuation du traitement.

Le 23 mai 1932, la malade sort de l'hôpital après disparition de l'éruption secondaire.

Le 1^{er} octobre 1932, reprise d'un traitement par *Cy Hg*.

Le 15 octobre, la malade présente de petites papules isolées ou groupées, rose brunâtre, ombiliquées à leur partie centrale, d'aspect lichénoïde. Des lésions de grattage y sont associées. Ces lésions, très prurigineuses, ont débuté il y a quatre jours au niveau de la face dorsale des mains, puis elles se sont étendues à la face externe des bras et des avant-bras et ont apparu au niveau des genoux et des fesses. On pense soit à un lichen plan, apparu au cours du traitement spécifique, soit à une réaction cutanée médicamenteuse. La malade est hospitalisée. On entreprend un traitement par l'*acétylarsan*.

A la suite de la troisième injection de cette substance, la dermatose n'a pas changé de caractères. De plus, à la suite des réactions cutanées, pratiquées à ce moment pour interroger l'état allergique de la patiente au *Cy Hg*, on a vu survenir dans les 24 heures une *recrudescence très nette de l'éruption*, s'accompagnant en outre de nouveaux élé-

ments d'érythème marginé, siégeant aux membres inférieurs. Enfin, à cette même époque, on constate l'existence de *subictère des conjonctives*, avec coloration ictérique du sérum sanguin (sang prélevé pour l'épreuve de la sensibilisation passive du cobaye), et présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

On décide de suspendre la thérapeutique arsenicale et de revenir au Cy Hg, qu'on pratique alors à doses croissantes : 0 gr. 005, 0 gr. 01, 0 gr. 01, etc..., dans le but de désensibiliser la malade.

Le 29 octobre 1932, les lésions ont disparu. La malade quitte le service le 31 octobre 1932.

EPREUVES BIOLOGIQUES pratiquées au moment de l'éruption médicamenteuse, à l'aide d'une solution de Cy Hg à 1/500 dans du sérum physiologique.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : très positive.

Anaphylaxie passive du cobaye : négative.

OBSERVATION IX

Syphilis ancienne. Troubles oculaires. Traitement au Cy Hg et au Bi. Réaction cutanée au cours d'une série de Cy Hg, suivie de l'apparition d'un ictère dissocié. Continuation du traitement au Cy Hg.

(Inédite, due à l'obligeance de M. le Professeur GATÉ)

Meu... Jean-Auguste, 54 ans (fiche n° 5319), ne présente pas d'antécédents de syphilis. A signaler depuis plusieurs années des céphalées frontales tenaces.

En mai 1931, lésion de l'œil gauche qui se termine en décembre par perte de la vision du même côté. En février 1932, apparition de troubles de l'œil droit, pour lesquels

un ophtalmologiste lui fait *vingt piqûres de Cy Hg*, avec amélioration de la vision. Après repos, son médecin lui injecte une série de *douze Bivatol* sans résultat sur les troubles de l'œil qui avaient apparu. Ce traitement a pris fin il y a cinq semaines.

Le 26 septembre, on reprend *un série de Cy Hg*.

Le 13 octobre, la veille de la cinquième piqûre, le malade voit apparaître une dermatose très prurigineuse, siégeant aux membres supérieurs et inférieurs.

Le 19 octobre, le malade va consulter M. le Professeur Gaté qui diagnostique un *érythème marginé*.

Un examen ophtalmologique, pratiqué à l'Hôtel-Dieu, montre chez ce malade l'existence d'une *irido-choroïdite double chronique*, avec présomption nette de syphilis. La réaction de Wassermann est négative. Petits placards leucoplasiques sur le bord droit de la langue.

Le 29 octobre, l'érythème marginé a presque complètement disparu. On pratique à ce moment les réactions biologiques signalées plus loin. On constate alors que le sérum du malade est ictérique. En présence des résultats de ces réactions biologiques (intradermo-réaction très positive au Cy Hg), on continue le *Cy Hg* en utilisant des doses croissantes : $1/4$, $1/2$, 1 centigr., etc.

Cependant, le 10 novembre, apparition d'un *ictère franc*, subfébrile (38°). Pas de prurit. Urines ictériques. Selles décolorées. Foie gros, non douloureux. Présence de pigments biliaires dans les urines, mais pas de sels biliaires (ictère dissocié).

On suspend le traitement mercuriel. Uroformine et régime.

Le malade est encore hospitalisé au moment de notre publication.

EPREUVES BIOLOGIQUES (29 octobre):

1° AU CY HG:

Antigène: Solution de Cy Hg à $1/500$ dans du sérum physiologique.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : très positive.

Anaphylaxie passive du cobaye : négative.

2° Au Bi :

Antigène : 1 cmc. de *tartro-Bi* Roche, dans 30 cmc. de
sérum physiologique.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Anaphylaxie passive du cobaye : négative.

B. — *Ictère tardif*

OBSERVATION X

Malade atteinte de syphilis, traitée très régulièrement au Bi (quatre séries en un an) qui est bien toléré. Trois mois après la série, apparition d'un ictère franc, apyrétique à évolution simple vers la guérison en deux semaines, alors que la malade est traitée au Cy Hg qui provoque quelques réactions disparaissant avec la continuation de la thérapeutique. Reprise du Bi.

Observation de M. le Professeur GATÉ
(publiée in *Thèse DEVRIENDT*, Lille, 1932)

Epid... Augustine, 32 ans, mariée deux fois. De son premier mariage, trois enfants, nés à terme, tous morts en bas âge (29, 15, 2 mois) de méningite ou entérite ; pas de fausse couche. Divorcée, deuxième mari traité à la consultation de la Charité (Professeur Gaté) pour syphilis.

A retenir comme affections antérieures : 1° plusieurs crises de rhumatismes articulaires (genou et cou-de-pied). les premières apparues dans le jeune âge ; l'une d'elles date de 7 ans et s'est prolongée plusieurs mois ; cèdent bien en général au salicylate de soude. 2° Quelques petits accès fébriles, vraisemblablement paludéens, lors d'un séjour en Tunisie. 3° Se plaint assez fréquemment de petits troubles dyspeptiques, sans caractères bien définis, plutôt à type de dyspepsie flatulente. 4° Pas de pertes blanches, pas d'affections typhoïdiques.

La syphilis de cette malade remonte à janvier 1930 ; envoyée à cette date à la consultation de la Charité (Professeur Gaté) par son médecin qui a commencé à la traiter par le Bi, pour une éruption de syphilides datant de quelques semaines (fiche n° 527 de la consultation). La malade est alors régulièrement *traitée au Bi* (4 séries de 12 à 15 injections chacune, de janvier 1930 à janvier 1931) ; médication très bien tolérée, sans incidents notables. Sérologie négative à la fin de la quatrième série (19 janvier 1931).

Vue le 4 mai 1931 : vient reprendre une série, se plaint de douleurs articulaires (poignets et nuque) et musculaires (torticolis), apparues un mois après la fin du dernier traitement, et qui ont partiellement cédé à la médication salicylée ; présente en outre depuis cinq jours un ictère survenu assez brusquement, au dire de la malade, à la suite d'une vive contrariété (demande de congé refusée et renvoi de l'usine où elle travaillait). Elle est à ce moment hospitalisée dans le Service du Professeur Gaté (fiche n° 3906).

Lors de l'examen (6 mai 1931), on constate l'existence d'un *ictère franc*, avec coloration nette des téguments et des muqueuses. Prurit léger, pouls normal, urines foncées sans albumine ni sucre, avec sels et pigments biliaires en quantité notable. Coefficient de Maillard : 5. Selles normales, non décolorées. Langue saburrale.

Le foie est gros, non douloureux, la rate n'est pas perçue. Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal. Apyrexie, anorexie peu marquée mais asthénie nette. *Aucun signe cutané ou muqueux de syphilis*. Réaction de Bordet-Wassermann non faite. *Très léger liseré bleuâtre (Bi) visible au niveau des incisives inférieures.*

Cet ictère, qui a débuté il y a cinq jours, sans température, ni troubles gastro-intestinaux nets, va évoluer assez rapidement vers la guérison. La malade est mise au régime et, en outre, on lui commence une série de *Cy Hg* intraveineux (trois injections par semaine de 0 gr. 01 chacune). Elle reste cinq jours dans le Service puis rentre chez elle où elle continue à se faire traiter. L'ictère a disparu en deux semaines.

La malade est venue plusieurs fois se faire examiner depuis cet incident. A noter après la quatrième injection de *Cy Hg*, l'apparition de coliques sans diarrhée. Après la cinquième injection (0 gr. 005), quelques coliques moins violentes que les précédentes, mais diarrhée sanglante. On continue par 10 injections de *Cy Hg* (3/4, puis 1 centigramme) sans aucun malaise, jusqu'en juin 1931.

Le 28 septembre 1931, on reprend un traitement bis-muthique (2 Bivatol par semaine) que la malade tolère parfaitement. Elle va très bien actuellement.

EPREUVES BIOLOGIQUES :

1° AU MOMENT DE L'ICTÈRE :

Antigène : 1 cc. de *tartro-Bi Roche* dans 30 cc. de sérum physiologique.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : très positive.

Anaphylaxie passive du cobaye : négative.

2° LE 3 JUIN 1931 :

Antigène : solution de *Cy Hg* à 1/500 de sérum physiologique.

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Anaphylaxie passive du cobaye : non faite.

Ces observations montrent un fait nouveau et certainement inattendu : *au cours de l'ictère thérapeutique, il est possible de mettre en évidence un état de sensibilisation du sujet vis-à-vis du médicament qui l'a provoqué.* Nous estimons que la positivité de ces réactions est un argument de poids en faveur du rôle de l'allergie dans leur apparition. Nous sommes donc ainsi amené à admettre l'étiologie allergique de certains ictères thérapeutiques. Il faut bien avouer qu'il s'agit là d'une donnée inattendue et a priori nettement déconcertante : l'ictère ne fait pas classiquement partie du tableau habituel des états de sensibilisation, et, en particulier, du plus typique de tous : la maladie sérique. Cependant, dans une *Revue Générale sur les Accidents Sériques*, parue en 1927, Drouet a eu le mérite d'attirer l'attention sur la participation du foie. Il écrit en effet : « Les lésions hépatiques sont au moins aussi fréquentes que celles du rein. Nos constatations, celles de Lesné et Langle, et surtout celles de Dupérié et Belot (*Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 2 mars 1924) ont montré qu'au cours des accidents sériques il se produit généralement une légère insuffisance hépatique, insuffisance passagère, mais d'autant plus accusée que les manifestations sériques sont plus intenses. Cette insuffisance est le plus souvent sans expression clinique ; les fonctions biliaires ne sont qu'exceptionnellement atteintes. Cependant nous avons déjà observé plusieurs cas d'ictère après sérothérapie et Flandin et Pierre Vallery-Radot en ont rapporté un bel exemple à la Société Médicale des Hôpitaux (Bulletin du 14 juillet 1921). »

On ne peut donc admettre l'étiologie allergique que dans la limite de la confiance qu'inspirent les méthodes de laboratoire utilisées. Or, nous avons pratiqué à l'heure actuelle un nombre suffisant de réactions cutanées avec les antigènes médicamenteux considérés, pour pouvoir affirmer que, en aucun cas, un sujet normal, n'ayant jamais été en contact auparavant avec le médicament, ne présente de réactions cutanées positives. D'ailleurs, pour admettre ce caractère positif, nous avons exigé une réaction particulièrement nette, comme le conseille Pasteur-Vallery Radot. En ce qui concerne la méthode de la transmission passive de la sensibilisation au cobaye, nous n'ignorons nullement les critiques qu'on a formulées, mais, ici encore, nous nous sommes entouré de précautions en utilisant des témoins et en exigeant des manifestations cliniques indiscutables de choc, pour admettre le caractère positif de l'expérience. Nous croyons donc nous être mis dans des conditions expérimentales suffisamment rigoureuses pour accorder crédit à nos résultats. Il nous paraît ainsi très vraisemblable que certains ictères thérapeutiques précoces et peut-être même certains ictères thérapeutiques tardifs sont des ictères de sensibilisation à l'antigène médicamenteux.

Mais nous sommes loin de croire que tous les ictères thérapeutiques, les précoces en particulier, s'expliquent par un état allergique. Nous nous refusons a priori à nier l'importance des réactions focales, ou à exclure la possibilité d'une autre interprétation. Bien plus, nous croyons que, fort souvent, on doit faire intervenir une *intrication des pathogénies*. En parti-

culier, il nous paraît très vraisemblable que les phénomènes d'intoxication peuvent marcher de pair avec des phénomènes de sensibilisation. Il serait véritablement étrange de ne pas faire intervenir l'intoxication dans l'observation d'ictère grave de Chabrol et Khoury, même si on admet que la crise nitrotoïde de ce malade s'expliquait par un état allergique. De même, réaction de sensibilisation et réaction d'Herxheimer peuvent marcher de pair. Nous venons d'observer récemment une malade tabétique, traitée par le bismuth, qui présenta une grippe bismuthique d'origine allergique dont l'évolution se termina par une réaction d'Herxheimer aussi typique que possible puisque, au décours de sa grippe, la malade présenta un réveil des crises gastriques dont elle avait souffert plusieurs mois auparavant. Nous ne croyons donc pas à une pathogénie unique des ictères thérapeutiques. *Nous admettons seulement que la sensibilisation peut intervenir dans leur étiologie sans que son rôle soit exclusif de l'intervention d'autres facteurs.*

Le rôle possible de la sensibilisation explique, à notre avis, que Milian et quelques auteurs aient pu voir guérir un ictère thérapeutique malgré que les injections de l'agent médicamenteux qui avait semblé le provoquer, fussent poursuivies. Cuilleret a montré, dans sa thèse, que la continuation du traitement peut être un moyen de désensibilisation à l'antigène médicamenteux. Ainsi disparaît un des arguments de la théorie générale du biotropisme proposée par Milian.

L'intervention de l'allergie modifiera-t-elle la *conduite à tenir* en présence d'un ictère médicamenteux?

Nous ne le croyons pas. Il est amplement démontré, en effet, que l'ictère thérapeutique a une évolution spontanément favorable sous l'influence d'un traitement médical anodin. Cette constatation clinique solidement établie est la justification de la règle proposée par M. le Professeur Nicolas, à Lyon : l'arrêt du traitement qui a semblé déclencher l'ictère. En admettant même que l'évolution de ces ictères thérapeutiques ne présentât pas la bénignité qu'elle a en réalité, il nous paraîtrait aussi dangereux de continuer le traitement, sous prétexte d'une étiologie allergique que sous celui d'une étiologie syphilitique : nous estimons en effet que, assez souvent, il y a une intrication des étiologies : sensibilisation et intoxication. D'autre part, le risque de l'ictère aggravé est trop grand, surtout avec le 914, pour qu'on ait le droit de continuer le traitement sous le fallacieux prétexte d'une théorie à vérifier. Nous pensons donc que, même devant une étiologie allergique nettement démontrée, il faut interrompre tout traitement ou bien avoir recours à un autre médicament dans le seul cas où existeraient des accidents syphilitiques dont la gravité serait telle qu'elle mette en danger la vie du malade.

Conclusions

I. — On sait que, chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes, le bismuth ou le mercure, on peut voir apparaître, avec une fréquence d'ailleurs inégale suivant ces différents médicaments, des ictères ordinairement bénins, exceptionnellement graves, qui se constituent soit pendant, soit à la suite de la série d'injections thérapeutiques. On a voulu jusqu'ici les expliquer en invoquant :

- soit une action toxique du médicament,
- soit le réveil de l'infection syphilitique par le traitement : réaction d'Herxheimer hépatique (en étendant un peu la signification du terme réaction d'Herxheimer) ou hépatorécidive,
- soit le réveil d'une infection banale, à localisation hépatique, sous l'influence de la thérapeutique spécifique (biotropisme).

Nous exposons les différents arguments qui plaident pour et contre ces théories, en insistant sur l'impossibilité habituelle d'une conclusion basée sur des preuves irréfutables.

II. — Nous montrons que, dans certains cas, il faut faire intervenir une réaction allergique pour expliquer l'ictère thérapeutique précoce ou même tardif. Nous nous appuyons sur les données fournies par les réactions cutanées à l'antigène médicamenteux, et sur la

méthode de la transmission passive de la sensibilisation chez l'animal.

III. — Nous ne prétendons nullement que l'explication allergique soit la seule valable et doive être retenue d'une manière exclusive : réaction allergique, réaction d'intoxication et réaction d'Herxheimer pouvant parfaitement, à notre avis, coïncider ou exister seules.

IV. — Nous estimons que, dans les cas où la nature allergique de l'ictère paraît nettement démontrée par le laboratoire, on pourrait théoriquement essayer de continuer le traitement par le médicament qui a provoqué l'ictère ; car, à notre avis, la continuation de la thérapeutique constitue un moyen de désensibilisation. Toutefois, la nature allergique exclusive d'un ictère pouvant, malgré tout, laisser place à quelque doute, nous pensons qu'il est pratiquement contre-indiqué d'adopter cette conduite en présence d'un ictère post ou para-thérapeutique, surtout novarsénobenzolique, et qu'il demeure plus sage d'interrompre le traitement, ces ictères étant habituellement spontanément curables, ou de changer de médicament si les accidents syphilitiques du malade l'exigent.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	NICOLAS.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 26 Novembre 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Notice

Nous croyons inutile de rapporter, à cette place, la bibliographie des ictères thérapeutiques. Nous n'avons trouvé, en effet, que deux travaux se rapportant directement à la question du rôle de la sensibilisation dans les ictères de la chimiothérapie antisyphilitique :

CUILLERET. — Allergie et accidents chimiothérapiques.
Thèse, Lyon, 1931.

GATÉ, THIERS et CUILLERET. — Le rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères parathérapeutiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1932.

Nous nous sommes contenté d'inscrire dans le texte les références des quelques ouvrages qui nous ont servi dans l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	9
CHAPITRE II. — Les pathogénies classiques des ic- tères thérapeutiques.....	13
1. <i>Théorie toxique</i>	15
2. <i>Théorie syphilitique</i>	24
3. <i>Théorie biotropique</i>	28
CHAPITRE III. — Le rôle de la sensibilisation dans les ictères thérapeutiques	33
1. <i>Ictères coïncidant avec des réac- tions de choc (crise nitritoïde).</i> Observations	37
2. <i>Ictères coïncidant avec le résul- tat positif des méthodes de labo- ratoire permettant de mettre en évidence une réaction de sensi- bilisation</i>	44
A. <i>Ictères précoces.</i> Observations	44
B. <i>Ictères tardifs.</i> Observations....	54
CONCLUSIONS	61
NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE	63

